

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
21 juin 2001 (21.06.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/43853 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷: B01D 46/30,
B01J 2/00, A61K 9/16

Michel [FR/FR]; 25, rue de Santifontaine, F-54000 Nancy
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/03558

(74) Mandataires: BRUDER, Michel etc.; Cabinet Bruder, 46,
rue Decamps, F-75116 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international:
15 décembre 2000 (15.12.2000)

(81) États désignés (national): JP, US.

(25) Langue de dépôt: français

(84) États désignés (régional): brevet européen (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, TR).

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/15834 15 décembre 1999 (15.12.1999) FR

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): SEPA-
REX (SOCIÉTÉ ANONYME) [FR/FR]; 5, rue Jacques
Monod, F-54250 Champigneulle (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement): PERRUT,

(54) Title: METHOD FOR CAPTURING FINE PARTICLES BY PERCOLATION IN A BED OF GRANULES

(54) Titre: PROCEDE ET DISPOSITIF DE CAPTAGE DE FINES PARTICULES PAR PERCOLATION DANS UN LIT DE GRANULES

(57) Abstract: The invention concerns a method for capturing very fine particles generated by a process using a supercritical pressurised fluid and a device therefor. Said method is characterised in that it consists in percolating, in a capture chamber, said fluid loaded with particles through a receptor bed consisting of granules.

(57) Abrégé: La présente invention concerne un procédé de captage de très fines particules générées par un procédé mettant en oeuvre un fluide à pression supercritique ainsi qu'un dispositif destiné à la mise en oeuvre de celui-ci. Ce procédé est caractérisé en ce que l'on fait percoler, dans une enceinte de captage, ledit fluide chargé des particules à travers un lit récepteur constitué de granules.

WO 01/43853 A1

PROCEDE ET DISPOSITIF DE CAPTAGE DE FINES PARTICULES
PAR PERCOLATION DANS UN LIT DE GRANULES

La présente invention concerne un procédé permettant
5 d'assurer le captage de particules solides de grande
 finesse, ainsi qu'un dispositif permettant de mettre en
 oeuvre ce procédé.

De nombreuses industries utilisent des solides sous
 forme pulvérulente. C'est en particulier le cas des
10 industries fabriquant des peintures, des produits
 cosmétiques et dermatologiques, et des produits
 pharmaceutiques. Ainsi, l'industrie pharmaceutique, mais
 également l'industrie des cosmétiques, requiert de
 nouvelles formes galéniques afin d'améliorer le service
15 rendu par les molécules d'intérêt thérapeutique ou
 dermatologique. En particulier, elle recherche les moyens
 de réaliser une dissolution rapide de ces molécules, qui se
 présentent sous forme de poudre solide dans les conditions
 habituelles, au sein des fluides biologiques tels que le
20 sang ou la lymphe. Pour ce faire, il est nécessaire soit de
 modifier la morphologie du solide, soit de diminuer très
 fortement la granulométrie de la poudre, soit de combiner
 ces deux actions. De nombreux travaux sont également
 conduits en vue d'élaborer des médicaments complexes
25 permettant une absorption lente et régulière de la molécule
 active (médicament-retard).

On sait, par de nombreux brevets et publications
 scientifiques, que l'on peut obtenir des microparticules,
 d'une granulométrie généralement comprise entre 1µm et
30 10µm, et des nanoparticules d'une granulométrie

généralement comprise entre 0,1 μ m et 1 μ m, en utilisant des procédés mettant en oeuvre des fluides supercritiques.

Les fluides supercritiques, et particulièrement le dioxyde de carbone supercritique, sont largement utilisés pour réaliser des poudres très fines susceptibles de se dissoudre très rapidement par ingestion par les voies respiratoires. Les fluides supercritiques sont également utilisés pour obtenir des particules complexes constituées de mélanges de différentes morphologies du principe actif et d'un excipient, tel que des microsphères ou des microcapsules.

On rappellera tout d'abord ce qu'est un tel fluide supercritique.

On sait en effet que les corps sont généralement connus sous trois états, à savoir solide, liquide ou gazeux et que l'on passe de l'un à l'autre en faisant varier la température et/ou la pression. Or il existe un point au-delà duquel on peut passer de l'état liquide à l'état gaz ou vapeur sans passer par une ébullition ou à l'inverse par une condensation, mais de façon continue : ce point est appelé le point critique.

On sait également qu'un fluide en état supercritique, c'est-à-dire un fluide qui est dans un état caractérisé soit par une pression et une température respectivement supérieures à la pression et à la température critiques dans le cas d'un corps pur, soit par un point représentatif (pression, température) situé au-delà de l'enveloppe des points critiques représentés sur un diagramme (pression, température) dans le cas d'un mélange, présente, pour de très nombreuses substances, un pouvoir solvant élevé sans

commune mesure avec celui observé dans ce même fluide à l'état de gaz comprimé. Il en est de même des liquides dits « subcritiques » c'est-à-dire des liquides qui se trouvent dans un état caractérisé soit par une pression supérieure à la pression critique et par une température inférieure à la température critique dans le cas d'un corps pur, soit par une pression supérieure aux pressions critiques et une température inférieure aux températures critiques des composants dans le cas d'un mélange (cf l'article de Michel PERRUT - Les Techniques de l'Ingénieur « Extraction par fluide supercritique, J 2 770 - 1 à 12, 1999 »).

Les variations importantes et modulables du pouvoir solvant des fluides supercritiques sont d'ailleurs utilisées dans de nombreux procédés d'extraction (solide/fluide), de fractionnement (liquide/fluide), de chromatographie analytique ou préparative, de traitement des matériaux (céramiques, polymères) et de génération de particules. Des réactions chimiques ou biochimiques sont également réalisées dans de tels solvants. Il est à noter que les propriétés physico-chimiques du dioxyde de carbone ainsi que ses paramètres critiques (pression critique : 7,4 MPa et température critique : 31°C) en font le solvant préféré dans de nombreuses applications, d'autant qu'il ne présente pas de toxicité et est disponible à très bas prix en très grande quantité. Solvant non polaire, le dioxyde de carbone porté à pression supercritique est parfois additionné d'un co-solvant constitué notamment par un solvant organique polaire qui a pour fonction de modifier le pouvoir solvant de façon notable, surtout vis-à-vis de molécules présentant une certaine polarité, l'éthanol étant

souvent utilisé à cette fin. Toutefois, certains composés sont plus favorablement extraits par un hydrocarbure léger ayant de 2 à 5 atomes de carbone, et plus favorablement, de 2 à 4 atomes de carbone, à pression supercritique.

5 Parmi les procédés permettant d'obtenir de très fines particules au moyen d'un fluide à pression supercritique, on retiendra particulièrement le procédé connu sous la désignation de « RESS » et suivant lequel on détend très rapidement une solution du produit à atomiser dans un
10 fluide supercritique, et le procédé anti-solvant du type des procédés dits « SAS », « SEDS », « PCA », « ASES », consistant à pulvériser une solution du produit dans un solvant organique ou aqueux au sein d'un courant de fluide en état supercritique.

15 Ces procédés permettent l'obtention d'une poudre formée de particules très fines qui sont dispersées au sein d'un courant gazeux à faible pression (procédé RESS) ou à pression élevée (procédé SAS).

La collecte de ces particules est ensuite une
20 opération très délicate, surtout lorsque l'on souhaite mettre en oeuvre des productions importantes. En effet, à l'échelle du laboratoire, les particules générées sont captées par filtration sur un organe filtrant tissé ou non-tissé généralement disposé au fond du récipient où est
25 réalisée la génération des particules. La récupération du filtre chargé de particules et la collecte des particules nécessitent donc la dépressurisation complète de ce récipient, son ouverture et la manipulation du filtre. Cette procédure n'est pas compatible avec les exigences
30 d'hygiène et de sécurité en vigueur dans l'industrie

pharmaceutique, car une partie des fines particules se retrouvent dans l'atmosphère avec les risques d'inhalation par le personnel présent, et une contamination du médicament ainsi atomisé est également à craindre. Enfin, 5 il est évident qu'une telle procédure est coûteuse et peu adaptée à une extrapolation à grande échelle.

On connaît bien entendu diverses méthodes permettant de collecter de fines particules au sein d'un courant gazeux à une pression voisine de la pression atmosphérique 10 notamment dans le domaine du dépoussiérage. Les différents procédés et équipements de dépoussiérage utilisés actuellement sont adaptés à la taille des particules à capter. On retiendra :

- Les dispositifs inertiels, tels que les chicanes 15 et les cyclones, qui sont efficaces pour capter des particules dont le diamètre est supérieur à 10 ou 20 μm ;

- Les dispositifs électrostatiques, tels que les dépoussiéreurs utilisés pour le traitement des fumées de chaudières à charbon, qui sont des appareils complexes, 20 efficaces pour capter des particules très fines d'un diamètre supérieur à 1 μm environ ;

- Les laveurs de gaz de différentes conceptions qui sont adaptés au captage de particules selon leur diamètre, les plus efficaces étant les laveurs à tuyère Venturi qui 25 permettent de capter des particules de diamètres submicroniques ;

- Les filtres constitués de matériaux filtrants tissés ou non tissés qui permettent de capter les particules les plus fines y compris celles dont le diamètre 30 est compris entre 0,1 et 1 μm .

Chacune de ces techniques a toutefois des limitations selon les caractéristiques des particules à capter.

Dans le cas de fines particules à usage pharmaceutique ou cosmétique, il est clair que les dispositifs inertiels
5 ne sont pas assez efficaces et que les dispositifs électrostatiques ne sont pas utilisables pour des raisons de coût et de sécurité. Il ne reste donc que les laveurs et les filtres.

Les laveurs ne peuvent être mis en oeuvre que si l'on
10 accepte de collecter les particules sous forme d'une dispersion au sein d'un liquide où elles sont rigoureusement insolubles ; il est rare que l'utilisation ultérieure permette la mise en oeuvre d'une telle dispersion.

15 Les filtres présentent aussi un inconvénient notoire, dans la mesure où la récupération des particules qu'ils ont fixées ainsi que leur réutilisation ultérieure éventuelle, sont des opérations particulièrement difficiles à effectuer dès lors que l'on souhaite respecter les règles imposées
20 dans l'industrie pharmaceutique.

La présente invention a pour but de proposer un procédé, ainsi que des moyens de mise en oeuvre de ce procédé, qui permette de capter facilement de telles
25 particules et qui de plus se prête à un fonctionnement en continu à l'échelle industrielle.

La présente invention a ainsi pour objet un procédé de captage de très fines particules générées par un procédé mettant en oeuvre un fluide à pression supercritique caractérisé en ce que l'on fait percoler, dans une enceinte
30 de traitement, ledit fluide chargé des particules à travers

un lit récepteur constitué de granules. Le fluide à pression supercritique sera de préférence constitué de dioxyde de carbone.

Ces très fines particules seront ainsi piégées principalement dans la porosité extra-granulaire mais pourront également diffuser à l'intérieur même des granules lorsqu'ils présentent une porosité importante constituée de pores de diamètres supérieurs à ceux des particules générées.

10 Dans un mode de mise en oeuvre particulièrement intéressant de l'invention, les particules seront constituées d'un principe actif et les granules seront constituées d'un excipient destiné à fixer celui-ci. On pourra récupérer le lit granulaire chargé de particules
15 (principe actif) et l'utiliser directement pour confectionner des comprimés, emplir des gélules ou toute autre présentation destinée à un usage thérapeutique en pharmacie humaine ou vétérinaire, cosmétique ou phytosanitaire.

20 La présente invention permet de réaliser un captage en continu des particules et pour ce faire on alimentera l'enceinte de traitement par des granules contenus dans un récipient de stockage formant sas par rapport à ladite enceinte. De même les granules traités contenus dans
25 l'enceinte de traitement seront recueillis dans un réservoir formant sas par rapport à l'enceinte.

Par ailleurs le débit d'alimentation de l'enceinte de traitement par les granules contenus dans le récipient de stockage sera voisin du débit de prélèvement réalisé dans
30 ladite enceinte.

La présente invention a également pour objet un dispositif de captage comprenant une enceinte de captage pour fines particules générées grâce à un procédé mettant en oeuvre un fluide à pression supercritique caractérisé en ce qu'elle comporte, à sa partie supérieure, des moyens d'alimentation en particules à capter et, à sa partie inférieure, un lit de granules destinés à fixer les particules, et des moyens d'alimentation et d'évacuation d'un fluide à pression supercritique destinés à véhiculer lesdites particules.

Préférentiellement, la partie inférieure de l'enceinte de captage formera une trémie convergente vers le bas qui sera en communication avec des moyens de réception/stockage pouvant former un sas par rapport à l'enceinte de traitement.

On décrira ci-après, à titre d'exemple non limitatif, des formes d'exécution de la présente invention, en référence au dessin annexé sur lequel :

La figure 1 est un schéma de principe d'une installation de production de particules et de captage suivant l'invention.

La figure 2 est un schéma montrant le détail des moyens de captage des particules mis en oeuvre dans l'installation représentée sur la figure 1.

La figure 3 est une variante du mode de mise en oeuvre de l'invention représenté sur la figure 2.

On a représenté sur la figure 1 un dispositif de production et de captage de particules extra fines suivant l'invention. Cette installation est essentiellement constituée d'une chambre d'atomisation 1, représentée de

façon détaillée sur la figure 2, qui est reliée par une canalisation 3 à la partie supérieure, ou sortie, d'un extracteur 5 ou, par une canalisation 37, à une pompe d'injection de liquide 38.

5 Lorsque le procédé de génération de particules est de type RESS, l'extracteur 5 est alimenté à sa base par une canalisation 7 reliée à un réservoir de stockage 9 de gaz liquéfié par l'intermédiaire d'une pompe à membrane 11 et d'un échangeur 13 qui permettent de porter le gaz liquéfié
10 à la pression et à la température souhaitées.

Lorsque le procédé de génération de particules est de type anti-solvant, l'extracteur 5 n'est pas utilisé et le fluide issu de l'échangeur 13 est directement alimenté à la chambre d'atomisation 1 via la canalisation 39, la solution
15 du produit à atomiser dans un solvant organique ou aqueux étant introduite dans la partie supérieure de la chambre d'atomisation 1 via la canalisation 37 et la pompe 38.

Plus précisément la chambre d'atomisation 1 est constituée, ainsi que représenté sur la figure 2, par un
20 récipient tubulaire d'axe vertical qui se termine à sa base par un fond conique 2 d'angle au sommet de l'ordre de 45°. Cette chambre d'atomisation 1 comporte, à sa partie supérieure, une buse d'injection 4 alimentée par la canalisation 3 reliée à l'extracteur 5, et à sa partie
25 inférieure une sortie du fluide à pression supercritique formée d'un pastille filtre 41 en métal fritté en communication avec la canalisation 15.

La chambre d'atomisation 1 contient des granules 16 destinés à fixer les particules de très faible dimension.
30 L'alimentation en granules 16 de la chambre d'atomisation

1, ainsi que la récupération des granules traités dans celle-ci sont réalisées par l'intermédiaire de deux systèmes de sas respectifs, à savoir un sas d'alimentation 6 et un sas de récupération 8.

5 Le sas d'alimentation 6 est constitué d'un tube 10 qui pénètre dans la chambre 1 par la partie supérieure de celle-ci et qui est relié à la partie inférieure d'une enceinte étanche 12 avec interposition d'une vanne 33. L'enceinte 12 est alimentée à sa partie supérieure par une
10 canalisation 14 reliée à une trémie 31 d'alimentation en granules par l'intermédiaire d'une vanne à solide 18. La chambre 12 est par ailleurs réunie d'une part à une alimentation en fluide sous pression par une canalisation 20 avec interposition d'une vanne 22 et d'autre part à
15 l'extérieur par une canalisation 24 avec interposition d'une vanne 26.

Dans un tel mode de mise en oeuvre de l'invention, le lit granulaire sera constitué de granules 16 d'une forme et d'une taille telles que l'on pourra récupérer facilement le
20 lit chargé de particules, notamment chargées de principe actif, par un système de vannes habituellement utilisé pour récupérer des solides.

De même, le sas de récupération 8 est constitué d'une enceinte inférieure étanche 27 qui est reliée, par sa
25 partie supérieure, à la base de la partie conique 2 de la chambre d'atomisation 1 par un tube 28 avec interposition d'une vanne de solide 30. La partie inférieure de l'enceinte 27 est réunie quant à elle à un récipient de récupération 32 avec interposition d'une vanne de solide
30 34. Cette enceinte 27 peut également être mise en

communication via une vanne 35 avec le circuit de fluide à pression supercritique en aval de l'échangeur 13 et via une vanne 29 avec les séparateurs 17, de façon à permettre un strippage de la poudre collectée par un courant de fluide à pression supercritique.

On décrira tout d'abord le fonctionnement global de l'installation puis le fonctionnement spécifique de la chambre d'atomisation 1 et de ses moyens d'alimentation et de récupération des granules 16.

Suivant une technique connue, par exemple ici la technique dite RESS, le produit que l'on souhaite atomiser est disposé dans l'extracteur 5 et l'on fait percoler dans celui-ci un fluide à pression supercritique, constitué notamment par du dioxyde de carbone, qui est stocké dans le réservoir 9. Le fluide est porté à la pression de travail par la pompe à membrane 11 et à la température de travail par l'échangeur de chaleur 13. Le fluide à pression supercritique ayant dissous une certaine concentration du produit, il est admis dans la chambre d'atomisation 1 au travers de la buse de pulvérisation 4, à travers laquelle il est brutalement détendu, engendrant la formation de particules qui viennent se fixer sur les granules disposés dans la chambre 1. Le fluide est ensuite évacué à l'atmosphère ou, éventuellement recomprimé et recyclé.

Si au lieu de la technique RESS, on génère les particules par une autre technique connue, par exemple le procédé d'atomisation anti-solvant, on alimente directement la chambre d'atomisation 1 par le fluide à pression supercritique provenant du réservoir 9 via la pompe 11 et l'échangeur 13 et l'on pulvérise une solution du produit

que l'on souhaite atomiser, que l'on aura préalablement dissous dans un solvant organique ou aqueux, dans la chambre d'atomisation 1 via la buse 4, la canalisation 37 et la pompe 38. Les particules ainsi générées viennent se
5 fixer sur les granules disposés dans la chambre 1. Le fluide à pression supercritique est ensuite partiellement détendu à la pression de recyclage et réchauffé afin d'assurer la vaporisation du fluide et la séparation de la majeure partie du solvant utilisée pour élaborer la
10 solution initiale du produit à atomiser. Ce solvant est récupéré dans les séparateurs cycloniques 17, puis soutiré à pression atmosphérique au travers de sas 43. Le fluide débarrassé de la majeure partie de solvant est recyclé, après purification éventuelle sur le lit d'absorbant 19,
15 généralement constitué de charbon actif, puis liquéfié dans le condenseur 21, et récupéré dans le réservoir de fluide 9.

Les moyens d'alimentation et de récupération des granules dont la chambre d'atomisation 1 est équipée sont
20 particulièrement intéressants dans la mesure où ils permettent un fonctionnement en continu de l'ensemble de l'installation, alors que dans les dispositifs de l'état antérieur de la technique, où les particules étaient récupérées sur un filtre disposé à l'intérieur de la
25 chambre d'atomisation, il était nécessaire, préalablement à cette récupération, de réaliser une décompression complète de la chambre d'atomisation et l'ouverture de cette dernière.

Pour admettre les granules 16 à l'intérieur de la
30 chambre d'atomisation 1, on recueille tout d'abord ceux-ci

dans la l'enceinte supérieure 12 par ouverture de la vanne 18, les autres vannes en relation avec cette enceinte 12 étant alors fermées. On ferme ensuite la vanne 18 et on admet le fluide sous pression par la canalisation 20, en ouvrant la vanne 22, les autres vannes en relation avec cette enceinte étant fermées. Lorsque la pression dans cette enceinte atteint une valeur légèrement supérieure à celle régnant dans la chambre d'atomisation , on ferme la vanne 22 et on ouvre la vanne 33, si bien que les granules sont propulsés sous pression dans la chambre 1. Ensuite on ferme la vanne 33 et on ouvre la vanne 24 afin de dépressuriser l'enceinte 12 en vue d'un nouveau cycle de remplissage.

Une fois l'opération de captage des fines particules terminée, lorsque l'on souhaite récupérer les granules traités dans la chambre 1, on ouvre la vanne 30 et l'on récupère dans l'enceinte inférieure 27 les granules traités. Après fermeture de la vanne 30 et ouverture de la vanne 34 on récupère dans le récipient 32 les granules traités.

Lorsque le procédé de génération de particules est du type anti-solvant, il est préférable d'opérer le strippage du solvant organique, ayant servi à préparer la solution initiale du produit à atomiser, présent sur les granules et particules ainsi collectés, cette opération pouvant être avantageusement réalisée par balayage des granules par un courant de fluide à pression supercritique entrant par la vanne 35 et sortant par la vanne 36.

Suivant l'invention on réglera, par pesée du mélange recueilli, le débit de soutirage des granules de façon

qu'il soit égal au débit d'entrée et que le volume du lit granulaire dans la chambre 1 soit ainsi maintenu à une valeur constante.

Il est ainsi possible de générer les particules de façon continue, de les capter et de les récupérer sans qu'il soit nécessaire, entre le traitement de deux lots successifs, d'être contraint de mettre la chambre de traitement à la pression atmosphérique. Par ailleurs on a constaté que le fait de travailler en continu permettait d'obtenir des lots de produit très homogènes à la différence de ceux obtenus suivant l'état antérieur de la technique c'est-à-dire en fonctionnement par lot classique.

Exemple 1

On a utilisé l'installation, précédemment décrite dotée d'une chambre d'atomisation de volume total de 8 litres, pour extraire de la caféine par un fluide à pression supercritique et générer des particules fines par détente de ce fluide selon la technique RESS, ce fluide étant constitué de dioxyde de carbone à pression supercritique à pression de 30 Mpa et à une température de 60°C et un débit de 14 kg/h. Les particules ont été captées sur un lit de granules d'excipient, constitués de poudre d'hydroxypropylcellulose et de silice, 90% des granules ayant un diamètre compris entre 100µm et 300µm et se présentant comme une poudre coulant facilement. Ce lit, constitué de 800 g de granules a été mis en place au démarrage de l'installation, et il a été alimenté de 90 g de granules toutes les douze minutes tout en soutirant 100 g de solides toutes les douze minutes également, de façon

que la masse de granules présente dans la chambre soit à peu près constante. Les cinq premiers lots de poudre ont été éliminés puis, sur chacun des lots suivants récupérés, on a effectué une analyse de la teneur en caféine par chromatographie en phase liquide HPLC après dissolution de la caféine dans l'eau.

On a constaté une excellente reproductibilité de la teneur en caféine de chaque lot obtenu lors d'une opération ayant duré 8 h 30, cette teneur restant comprise entre 10,5 et 11,8 g de caféine pour 100g de mélange.

Exemple 2

Dans un second exemple de mise en oeuvre de l'invention et en utilisant la même installation, on a généré des particules très fines de tétracycline selon le procédé anti-solvant SAS, dans lequel on a pulvérisé une solution de 5% en masse de tétracycline dans la N-méthylpyrrolidone avec un débit de 0,6 kg/h dans un courant de 15 kg/h de dioxyde de carbone à pression supercritique, à savoir 18 MPa et 45°C.

On a capté les particules dans un lit de granules d'excipient constitués d'un mélange de poudres d'hydroxypropylcellulose (à 50% en poids) et de silice (à 50% en poids). 90 % des granules possédaient un diamètre compris entre 100µm et 300µm, si bien qu'ils se présentaient comme une poudre coulant facilement. Ce lit, constitué de 800g de granules, a été mis en place au démarrage de l'installation, et il a été alimenté de 100g de granules toutes les quinze minutes par le sas 6 tout en soutirant 100g de solide toutes les quinze minutes

également par le sas 8, de façon que la masse de granules présente dans la chambre soit à peu près constante.

Suivant l'invention, à chaque cycle de prélèvement, la poudre a été soutirée, par le sas 8 et strippée pendant 10 minutes par un courant de dioxyde de carbone à 18 Mpa, à une température de 45°C et avec un débit de 3kg/h. Le sas a ensuite été décomprimé jusqu'à la pression atmosphérique avant le soutirage final de la poudre obtenue.

Les six premiers lots de poudre ainsi récupérés sont jetés. Chaque lot suivant a été récupéré séparément et la teneur en tétracycline a été déterminée par chromatographie en phase liquide après dissolution de la tétracycline dans l'eau.

On a constaté une excellente reproductibilité de la teneur de chaque lot lors d'une opération ayant duré 8 heures, cette teneur restant comprise entre 7,2 et 7,9% dans la poudre finale. La teneur de cette poudre en N-méthylpyrrolidone, déterminée par chromatographie en phase gazeuse de la phase aqueuse obtenue par agitation prolongée sous ultrasons de la poudre est restée inférieure à 100 ppm pour tous les lots.

Dans un mode de mise en oeuvre de l'invention représenté sur la figure 3, on a scindé la chambre d'atomisation 1 en deux chambres distinctes, savoir une chambre d'atomisation proprement dite où sont produites les fines particules et une chambre de captage où les fines particules produites sont captées par les granules.

Plus précisément l'installation comprend ainsi une chambre d'atomisation la qui est de même forme que celle représentée sur la figure 2, et qui est en communication

par son fond et une canalisation 40 avec la partie supérieure d'une chambre de captage 1b de même forme, qui contient le lit de granules 16. L'alimentation en granules de la chambre de captage 1b est assurée par une conduite
5 10' reliée à un sas d'alimentation du type de celui représenté sur la figure 2.

Un tel mode de mise en oeuvre est particulièrement intéressant dans le domaine de l'exploitation industrielle dans la mesure où il permet de mettre en oeuvre plusieurs
10 chambres d'atomisation et plusieurs chambres de captage, utilisées et nettoyées successivement.

Les expériences conduites dans des conditions initiales identiques à celles décrites dans les exemples précédents ont montré que les résultats obtenus étaient
15 tout à fait comparables à la différence près que la mise en régime s'est révélée plus longue en raison du dépôt initial de particules fines sur le cône inférieur de la chambre d'atomisation.

REVENDICATIONS

1.- Procédé de captage de très fines particules générées par un procédé mettant en oeuvre un fluide à pression supercritique, caractérisé en ce que l'on fait percoler, dans une enceinte de captage (1,1b), ledit fluide chargé des particules à travers un lit récepteur constitué de granules.

2.- Procédé suivant la revendication 1 caractérisé en ce que les particules sont constituées d'un principe actif et les granules sont constitués d'un excipient destiné à fixer celui-ci.

3.- Procédé suivant l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce qu'on utilise un fluide à pression supercritique constitué de dioxyde de carbone.

4.- Procédé suivant l'une des revendications précédentes caractérisé en ce qu'on alimente l'enceinte de captage (1,1b) par des granules (16) contenus dans un récipient de stockage (12) formant sas par rapport à ladite enceinte (1,1b).

5.- Procédé suivant la revendication 4 caractérisé en ce qu'on prélève les granules (16) traités contenus dans l'enceinte de captage (1,1b) pour les recueillir dans un récipient (27) formant sas par rapport à l'enceinte (1,1b).

6.- Procédé suivant l'une des revendications 4 ou 5 caractérisé en ce que le débit d'alimentation de l'enceinte de captage (1,1b) par les granules (16) contenus dans le récipient de stockage (12) est voisin du débit de prélèvement réalisé dans ladite enceinte (1,1b).

7.- Dispositif de captage pour fines particules générées grâce à un procédé mettant en oeuvre un fluide à pression supercritique caractérisé en ce qu'il comporte une enceinte de captage (1,1b) pourvue à sa
5 partie supérieure, de moyens d'alimentation en particules à capter et, à sa partie inférieure, un lit de granules destinés à fixer les particules, et des moyens d'alimentation et d'évacuation d'un fluide à pression supercritique destinés à véhiculer lesdites
10 particules.

8.- Dispositif de captage suivant la revendication 7 caractérisé en ce que la partie inférieure de l'enceinte de captage (1,1b) forme une trémie convergente vers le bas qui est en communication avec
15 des moyens de réception/stockage (8).

9.- Dispositif de captage suivant la revendication 8 caractérisé en ce que les moyens de réception/stockage (8) forment un sas par rapport à l'enceinte de captage (1).

20 10.- Dispositif de captage suivant l'une des revendications 8 ou 9 caractérisé en ce que les moyens d'alimentation (6) en particules à capter forment un sas par rapport à l'enceinte de captage (1).

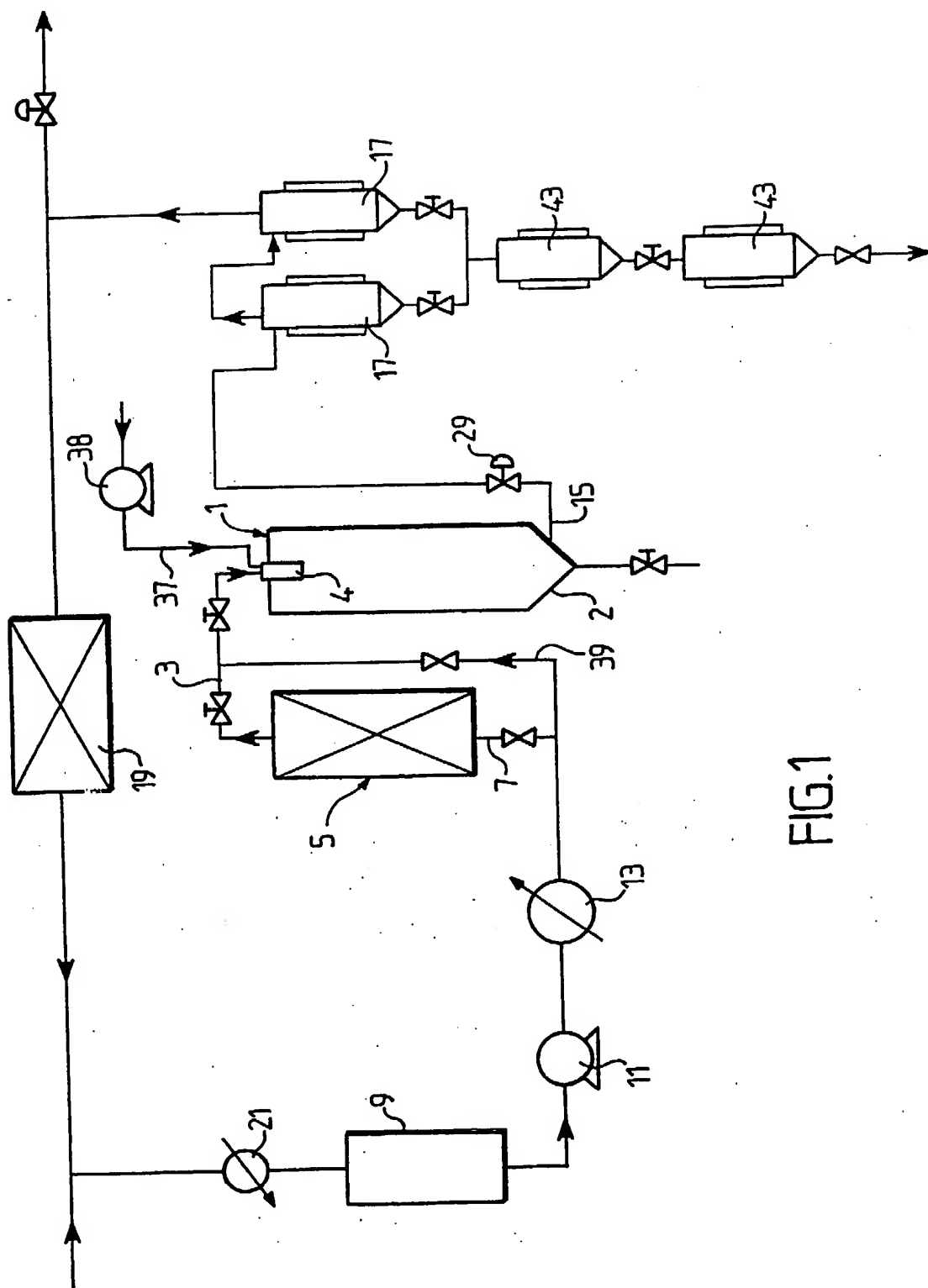


FIG.1

2/2

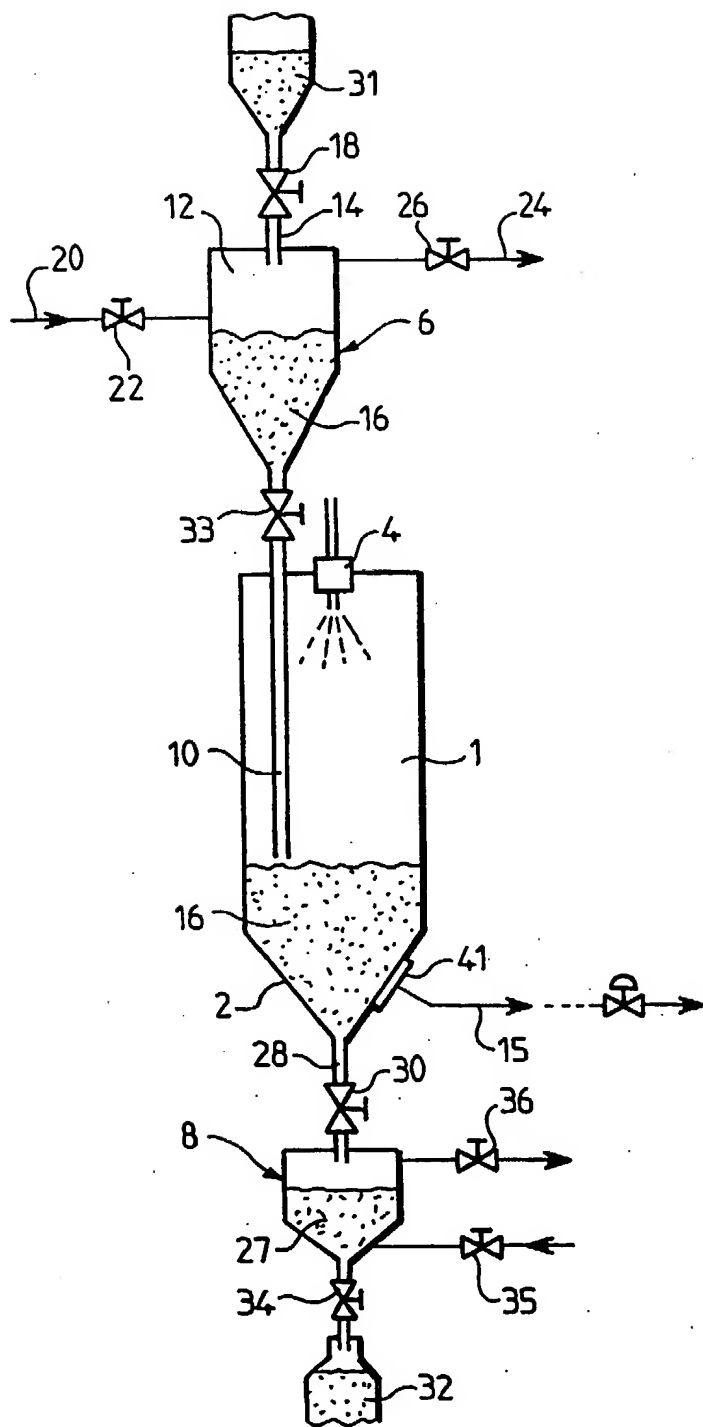


FIG. 2

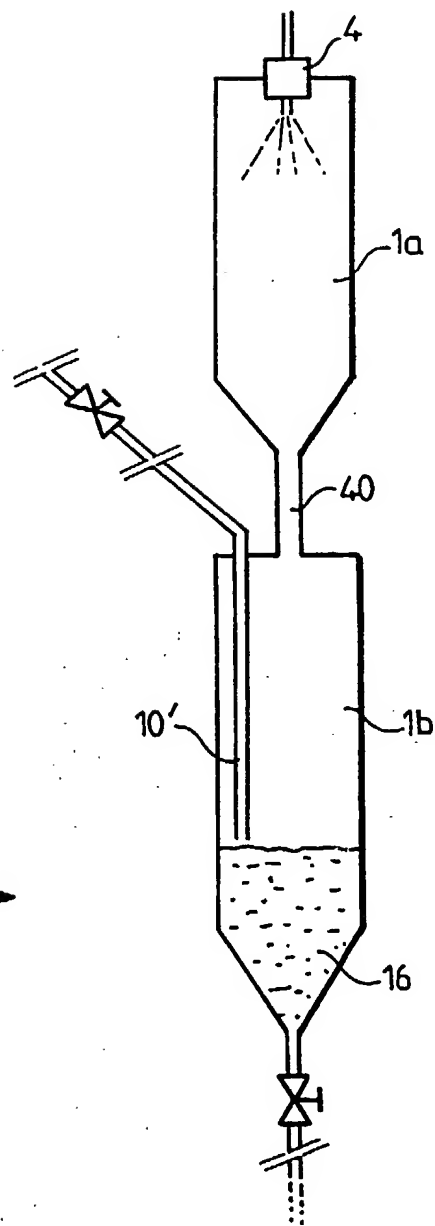


FIG. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No

PCT/FR 00/03558

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B01D46/30 B01J2/00 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 B01D B01J A61K B05D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | WO 97 31691 A (SAID SAID ; UNIV KANSAS (US); RAJEWSKI ROGER A (US); STELLA VALENTI) 4 September 1997 (1997-09-04) page 6, line 1 - line 11 page 8, line 3 - line 33 page 24, line 26 -page 27, line 27; figure 14 --- | 1-3, 7 |
| X | EP 0 865 819 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG) 23 September 1998 (1998-09-23) claims 1-8 --- | 1, 3 |
| A | US 4 822 497 A (HONG GLENN T ET AL) 18 April 1989 (1989-04-18) column 3, line 54 -column 4, line 51; figure 1 --- -/-- | 1, 7 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 May 2001

Date of mailing of the international search report

17/05/2001

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cubas Alcaraz, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/03558

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | GB 2 252 059 A (MICHAEL JOHN SHAFFERY) 29 July 1992 (1992-07-29) claim 1 | 1 |
| A | DE 37 19 549 A (MIDREX INT BV) 23 December 1987 (1987-12-23) column 5, line 65 -column 9, line 60; figures 1,2 | 4-6,8-10 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/03558

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9731691 | A | 04-09-1997 | US 5874029 A | 23-02-1999 |
| | | | US 5833891 A | 10-11-1998 |
| | | | AU 709384 B | 26-08-1999 |
| | | | AU 2193697 A | 16-09-1997 |
| | | | CA 2247900 A | 04-09-1997 |
| | | | EP 0885038 A | 23-12-1998 |
| EP 0865819 | A | 23-09-1998 | DE 19711393 C | 13-08-1998 |
| | | | NO 981190 A | 21-09-1998 |
| US 4822497 | A | 18-04-1989 | CA 1308879 A | 20-10-1992 |
| | | | DE 3885762 D | 23-12-1993 |
| | | | DE 3885762 T | 31-03-1994 |
| | | | EP 0382756 A | 22-08-1990 |
| | | | JP 2726293 B | 11-03-1998 |
| | | | JP 3500264 T | 24-01-1991 |
| | | | WO 8902874 A | 06-04-1989 |
| GB 2252059 | A | 29-07-1992 | NONE | |
| DE 3719549 | A | 23-12-1987 | GB 2191715 A,B | 23-12-1987 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Don. .de Internationale No

PCT/FR 00/03558

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 B01D46/30 B01J2/00 A61K9/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 B01D B01J A61K B05D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
|-------------|--|-------------------------------|

| | | |
|---|---|-------|
| X | <p>WO 97 31691 A (SAID SAID ;UNIV KANSAS (US); RAJEWSKI ROGER A (US); STELLA VALENTI) 4 septembre 1997 (1997-09-04) page 6, ligne 1 - ligne 11 page 8, ligne 3 - ligne 33 page 24, ligne 26 -page 27, ligne 27; figure 14</p> | 1-3,7 |
| X | <p>EP 0 865 819 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG) 23 septembre 1998 (1998-09-23) revendications 1-8</p> | 1,3 |
| A | <p>US 4 822 497 A (HONG GLENN T ET AL) 18 avril 1989 (1989-04-18) colonne 3, ligne 54 -colonne 4, ligne 51; figure 1</p> | 1,7 |

X Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

*L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinente, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

'X' document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

8 document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 mai 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/05/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Fonctionnaire autorisé

Cubas Alcaraz, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De. . . de Internationale No
PCT/FR 00/03558

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| A | GB 2 252 059 A (MICHAEL JOHN SHAFFERY) 29 juillet 1992 (1992-07-29) revendication 1 ---- | 1 |
| A | DE 37 19 549 A (MIDREX INT BV) 23 décembre 1987 (1987-12-23) colonne 5, ligne 65 - colonne 9, ligne 60; figures 1,2 ----- | 4-6,8-10 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De. de internationale No
PCT/FR 00/03558

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|--|--|
| WO 9731691 A | 04-09-1997 | US 5874029 A US 5833891 A AU 709384 B AU 2193697 A CA 2247900 A EP 0885038 A | 23-02-1999 10-11-1998 26-08-1999 16-09-1997 04-09-1997 23-12-1998 |
| EP 0865819 A | 23-09-1998 | DE 19711393 C NO 981190 A | 13-08-1998 21-09-1998 |
| US 4822497 A | 18-04-1989 | CA 1308879 A DE 3885762 D DE 3885762 T EP 0382756 A JP 2726293 B JP 3500264 T WO 8902874 A | 20-10-1992 23-12-1993 31-03-1994 22-08-1990 11-03-1998 24-01-1991 06-04-1989 |
| GB 2252059 A | 29-07-1992 | AUCUN | |
| DE 3719549 A | 23-12-1987 | GB 2191715 A,B | 23-12-1987 |